ITEMS 259 - 260 : PROTÉINURIE, SYNDROME NÉPHROTIQUE ET HÉMATURIE DE L'ENFANT

Seul le versant pédiatrique est abordé ici. La partie adulte est traitée dans le CODEX de néphrologie.

PROTÉINURIE

- **Protéinurie** = élimination excessive des protéines dans les urines **> 30 mg/mmol de créatinine U** (soit >300mg/g)
Seuil influencé par la position, l'activité physique et la température corporelle (pas l'âge/le gabarit)
- Protéinurie **physiologique** : 60% de protéines de faible PM, filtrés à travers le glomérule et non réabsorbé en totalité (lysosome, β2-microglobuline, chaînes légères), 40% de protéines secrété par tubules.
- Albuminurie physiologique < 3 mg/mmol soit <30 mg/g
- **Dépistage par BU** : non obligatoire, recommandé par la médecine scolaire à 6 ans (CP) et 11 ans (6e)

Pathologique

→ Signes cliniques évocateurs (œdèmes, prise de poids) ou découverte fortuite

Dépistage par BU

= Réaction chimique avec l'albumine principalement, moins sensible aux autres protéines (protéines de faible masse moléculaire, ne détecte pas les immunoglobulines)
- Résultat **semi-quantitatif** : traces < 0,3 g/L + ≈ 0,3 g/L ++ ≈ 1 g/L +++ ≈ 3 g/L ++++ > 20 g/L
Anormal si > ++
- **Faux positif** : urines concentrées, chlorhexidine, hématurie macroscopique, pH urinaire > 8
- **Faux négatif** : urines diluées, protéines de faible poids moléculaire

→ Toute protéinurie permanente doit être confirmée (rapport Prot/Créat) et explorée

Diagnostic

= **Rapport albumine/créatinine urinaire** sur échantillon **: protéinurie si >30 mg/mmol de créatU**
OU recueil des urines sur 24h (souvent difficile en pédiatrie) : protéinurie si **>150 mg/j**
- **Microalbuminurie** = albumine dans urines entre 3 et 30mg/mmol (30-300 mg/g)
- Protéinurie habituelle si hématurie/pyurie abondante (à contrôler à distance)

Analyse qualitative

- **Electrophorèse des protéines urinaires :** Permet de caractériser l'atteinte :
. Glomérulaire (albumine)
. Tubulaire (protéine de faible PM) : Sd de Fanconi p.exemple
. « De surcharge » (augmentation de synthèse chaine légère ou de myoglobine)

Classification

- **Protéinurie physiologique =** intermittente : **orthostatique, fièvre, effort …**
/ Pathologique = permanente : glomérulopathie, tubulopathie, rares malformations rénales et urinaires

Bilan

- **Anamnèse** : ATCD personnels et familiaux, infection récente, prise médicamenteuse
- **Examen clinique** : œdèmes, PA, recherche d'une infection, signes génitaux

Enquête paraclinique

Si fièvre ou effort prolongé : contrôler à distance (1 à 2 semaines)
Sans contexte / signes cliniques : rechercher une protéinurie orthostatique (sur la 1e miction du matin au lever et sur une miction en fin de journée)
Si protéinurie permanente & selon l'examen clinique :
- Ionogramme sanguin, créatininémie, albuminémie et/ou protidémie
- Albuminurie, β2-microglobuline urinaire (ou autre protéine de bas poids moléculaire)
- Dosage du complément (fraction C3)
- Echographie rénale en 2e intention, si glomérulopathie éliminée / avant biopsie

Indications de ponction-biopsie rénale (PBR) = indispensable si :
- Protéinurie glomérulaire permanente non-orthostatique **sauf** :
  . Syndrome néphrotique pur à 1-12 ans sans signes extrarénaux, corticosensible
  . Glomérulonéphrite aigue typique avec baisse transitoire du C3
  . Glomérulopathie héréditaire, malformation urologique ou maladie kystique connue
- Protéinurie tubulaire avec insuffisance rénale organique ou signes extrarénaux

Contre-indications : rein unique, troubles de l'hémostase, HTA non-équilibrée
Avis néphrologique : si PBR indiquée, protéinurie > 0,5 g/L, signes associés…

Physiologique

- Généralement de découverte fortuite**, protéinurie à +/++ à la BU ou < 1 g/24h,**
- **Isolée** : pas d'œdème, HTA, hypoalbuminémie ni insuffisance rénale
= Tolérance individuelle aux variations d'hémodynamique intrarénale

Protéinurie orthostatique

= Surtout chez l'adolescent longiligne à 12-16 ans, disparait <20 ans
- **Absente si recueil des urines le matin au lever, présente sur une miction en fin de journée**
- **Disparition de la protéinurie en clinostatisme** (après 2h de repos en décubitus)
- Il ne doit pas y avoir d'hématurie, d'insuffisance rénale ou d'activation du complément
- **Pas de bilan nécessaire** si diagnostic confirmé

Pathologique	Autres		- **Effort, fièvre…** : régression **48h** après disparition de la cause - Pas de bilan si normalisation sur un **contrôle 1-2 semaines** après
	Protéinurie glomérulaire		= Altération de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire : **1ère cause de protéinurie** - Protéinurie composée essentiellement **d'albumine**, abondante >1g/L voire néphrotique - Mécanismes = Anomalie de la structure de la membrane basale glomérulaire – perte de charge électronégative, dépôts glomérulaires, altération des podocytes parfois secondaire à altération de l'endothélium glomérulaire. - **Sélective** : protéines plasmatiques de PM ≤ albumine = lésions glomérulaires minimes - **Non sélective** : néphropathie avec lésions plus sévères - **Pure** si pas d'HTA, pas d'hématurie, pas d'insuffisance rénale organique - Possibles signes associés : hypoalbuminémie, œdèmes, hématurie, glomérulaire, HTA **±** associé à des **signes extrarénaux** : angine, purpura, arthralgie, adénopathie - **Syndrome néphrotique** si : . **Protéinurie > 50 mg/kg/j ou >200mg/mmol de créatininurie** (=2g/g) . **Hypoprotidémie** < 60 g/L ou **hypoalbuminémie** < 30 g/L - **Causes** : syndrome néphrotique idiopathique (voir ci-dessous), glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse (GNA) , néphropathie à IgA (purpura rhumatoïde, Berger), syndrome d'Alport, lupus, vascularite à ANCA, glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP), glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM), diabète…
		Glomérulonéphrite aigüe post-infectieuse	- **Syndrome néphritique** avec œdèmes, HTA, protéinurie, hématurie glomérulaire ± insuffisance rénale organique - ↘ **C3** initialement, normalisé dans les 2 mois (confirmation diagnostique)
	Protéinurie tubulaire		**= Altération de la réabsorption au niveau des tubules proximaux, à chercher en 2°intention :** - Protéinurie composée de protéine de PM < albumine : β2-microglobuline, rétinol binding protein, chaînes légères d'Ig - Quantification < 1 g/24h, sans œdèmes - **Signes associés** : polyurie, fuite urinaire de Na, K, Ca, glycosurie normoglycémique, phosphaturie, acidose métabolique à trou anionique plasmatique normal, amino-acidurie, néphrocalcinose - **Causes** : tubulopathie congénitale, nécrose tubulaire aigue (NTA), néphrite interstitielle infectieuse ou médicamenteuse (AINS)
	Malformation de l'appareil urinaire		= D'origine tissulaire ou par hyperfiltration au niveau des glomérules fonctionnels restant (réduction néphronique : lésions secondaires de hyalinose segmentaire & focale) - Cause : **hypodysplasie rénale, uropathie, maladie kystique**… - Diagnostic à **l'échographie** rénale & des voies urinaires (pas de PBR en général)

SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE

Syndrome néphropathique idiopathique = 1ère néphropathie glomérulaire de l'enfant (responsable de 90% des syndromes néphrotiques avant 8 ans)
➞ **Sd néphrotique =** protéinurie > 50 mg/kg/24h ou rapport prot/créat > 200mg/mmol avec hypoprotidémie < 60 g/L ou hypoalbuminémie < 30 g/L, avec syndrome œdémateux
➞ De survenue brutale, chez un enfant de **1 à 10 ans** (surtout **< 6 ans**), avec prédominance masculine

Physiopath	- Dysfonction des lymphocytes T et B ➞ production d'un facteur plasmatique circulant altérant le complexe podocytes-membrane basale glomérulaire ➞ protéinurie et hypoprotidémie ➞ baisse de la pression oncotique ➞ syndrome œdémateux et hypovolémie efficace & activation du système rénine angiotensine (↗rétention hydrosodée) - Association à une hypercoagulabilité, hyperlipidémie, fausse hypocalcémie, fausse hyponatrémie - Associé à des **lésions glomérulaires minimes** ou plus rarement à une **hyalinose segmentaire et focale**		
Diagnostic	**Anamnèse** : ATCD personnels & familiaux, contexte récent d'infection, allergie, prise médicamenteuse, date d'apparition des œdèmes		
	C	- Début souvent **brutal** en poussées, parfois après un **épisode infectieux** ou **allergique** - **Syndrome œdémateux** : œdèmes mous, blancs, indolores, prédominant au visage au réveil (bouffissure des paupières) et aux chevilles en fin de journée, **prise de poids,** voire **anasarque** (**hydrocèle, épanchement pleural transsudatif, ascite**) - **Prise de TA** : possible TA à la limite supérieure de la normale dans le Sd néphrotique « pur » (si HTA ➞ impur) - Recherche d'angine, infection cutanée, purpura, signes généraux, complications (infection, hypovolémie)	
	PC	Bilan initial	- **Ionogramme sanguin avec créatininémie/urée, protidémie, albuminémie** - **BU, rapport protéinurie/créatininurie** (sur les urines du matin) - **C3/C4/CH50** : exclusion de diagnostics différentiels (GNA, lupus, GNMP)

Diagnostic	PC	Bilan initial		± Radiographie thoracique si évaluation de la volémie difficile (index cardiothoracique) ➞ Possible insuffisance rénale **fonctionnelle** (≠organique) / Hu **microscopique** (≠macro) dans le Sd néphrotique « pur »
		Autres anomalies		= **A ne pas rechercher systématiquement** : - EPP : **hyper-α2-globulinémie/β-globulinémie** et **hypogammaglobulinémie** - ↗ **des facteurs pro-coagulants** : fibrinogène, facteurs V, VII et VIII - **Hypoprotidémie, fausse hypocalcémie** totale par diminution de la fraction liée à l'albumine (Ca ionisée normale) - Hyperlidipémie : **Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie**
		Ponction biopsie rénale		➞ Non nécessaire en cas de tableau typique à début brutal et corticosensible. Doit toujours être précédée d'une échographie doppler rénale
			Indication	- Âge < 1 an ou > 12 ans - Syndrome néphrotique **impur** : hématurie **macroscopique**, insuffisance rénale **organique**, **HTA** - Atteinte extrarénale associée ou baisse prolongée du complément - Cortico-résistance (pas de rémission à **1 mois de corticothérapie)**
			Résultat	- **Lésions glomérulaires minimes** : glomérules normaux en MO, sans dépôts en IF, avec fusion des pieds des podocytes en ME - **Hyalinose segmentaire et focale** (plus rarement), notamment si syndrome néphrotique impur ou cortico-résistance : accumulation de substance hyaline entre les anses capillaires et la capsule de Bowman
	DD	- Autres causes d'œdèmes : allergie, insuffisance cardiaque ou hépatique - Autres glomérulonéphrites : GNA post-infectieuse, purpura rhumatoïde, Berger, lupus, vascularite à ANCA, GNMP, GEM ➞ **toute glomérulopathie primitive peut se manifester par un syndrome néphrotique**		
Complications	**Hypovolémie**			= Corrélée à la sévérité et à la rapidité de constitution du syndrome œdémateux - Manifestations : **douleurs abdominales, asthénie, tachycardie, IRA fonctionnelle**, hémoconcentration, ↘index cardiothoracique voire **collapsus,** OAP (rare sauf perfusion inappropriée d'Albumine) ➞ Risque majoré en cas d'utilisation inadéquate des diurétiques
	Insuffisance rénale aigue			- **Fonctionnelle** : Par hypovolémie efficace (fréquent à la phase initiale) : natriurèse < 20mmol/L - **Nécrose tubulaire aigue** ± oligurie - **Thrombose des veines rénales**
	Infection			Par fuite urinaire d'opsonines du complément, hypogammaglobulinémie, immunosuppresseurs - **Bactérienne** : notamment à **germes encapsulés** (pneumocoque ++, méningocoque, Haemophilus, Klebsielle) : **péritonite**, **pneumopathie, méningite, septicémie…** ➞ **Vaccination antigrippale et antipneumococcique** - **Virale** (iatrogènes++) : grippe, varicelle maligne
	Thrombose			= Par augmentation de synthèse des facteurs de coagulation, thrombocytose, fuite urinaire des facteurs antithrombotiques (Antithrombine III, protéine S) et hémoconcentration - Localisation : **TVP, EP, thrombose des veines rénales, des sinus cérébraux**… - Facteurs favorisants : alitement, cathéter, **diurétiques** - Prévention : éviter l'immobilisation/la déplétion sodée brutale, ± traitement anticoagulant
	Hyperlipidémie			- **Mixte** – augmente le risque cardio-vasculaire - **Hypercholestérolémie élevée** : corrélée à la sévérité – par augmentation de la prodution des lipoprotéines + diminution catabolisme - Traitement non-systématique (Sd néphrotique durable et résistant)
	Dénutrition et troubles de la croissance			- Atrophie musculaire avec retard de croissance dû à corticothérapie (blocage du pic de croissance pubertaire : autres traitements à discuter) - Régime normal = 1 – 1,5 g/kg/j de protéine
	Médicamenteux			- Augmentation fraction libre des médicaments liés à l'albumine : risque de surdosage/EI
	Insuffisance rénale chronique			- Risque selon type de glomérulopathie, effet néphrotoxique de la protéinurie (majore la fibrose), HTA non contrôlée - Traitement néphroprotecteur non spécifique

<table>
<tr><td rowspan="8">TTT</td><td colspan="3">➞ Hospitalisation nécessaire pour initier le traitement ± prise en charge des complications
➞ Prise en charge à 100% (ALD), PAI, éducation thérapeutique</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Cortico-thérapie</td><td colspan="2">- Schéma initial : prednisone forte dose per os pendant 4 semaines
- Bolus de méthylprednisolone x 3 si aucune rémission à 4 semaines</td></tr>
<tr><td>Réponse</td><td>- Corticosensibilité (90%) = rémission complète (BU négative, protéinurie < 0,02 mg/mmol) : poursuite des corticoïdes en discontinu (1 jour/2) avec ↘ progressive de dose
- Corticorésistance = absence de rémission à 8-10 jours des 3 bolus de méthylprednisolone : modification thérapeutique (immunosuppresseur), indication de PBR et d'analyses génétiques
- Corticodépendance = récidive de rechute dès l'arrêt ou dans les 3 mois suivant l'arrêt des corticoïdes, avec nécessité de maintien d'une certaine dose</td></tr>
<tr><td></td><td>Mesures associées</td><td>- Régime limité en sel, sucres rapides et calories
- Apports en vitamine D et calcium
± supplémentation potassique, IPP (non-systématiques)</td></tr>
<tr><td>TTT symptomatique</td><td colspan="2">- Restriction hydrique et sodée : selon les œdèmes, le poids, la diurèse et la natrémie
- Perfusion d'albumine (non systématique) : si l'hypovolémie sévère, œdèmes/épanchements symptomatiques ou collapsus
- Diurétiques : à éviter (majoration d'hypovolémie et hypercoagulabilité) : parfois utilisés après avis spécialisé en cas d'œdèmes/épanchements importants, avec perfusion d'albumine</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Complications</td><td>Thrombose</td><td>- Prévention : mobilisation (repos au lit inutile), correction de l'hypovolémie et l'hémoconcentration, contre-indication des ponctions des vaisseaux profonds et cathéters centraux
- HBPM et/ou aspirine parfois indiqués dans certains cas</td></tr>
<tr><td>Infection</td><td>- Aucun traitement anti-infectieux préventif
- Antibiothérapie probabiliste C3G ± aminoside si complication bactérienne
- Vaccin antipneumococcique 23 valences, vaccin antigrippal annuel
- Contre-indication aux vaccins vivants atténués sous corticothérapie forte dose ou immunosuppresseurs</td></tr>
<tr><td>Surveillance</td><td colspan="3">➞ Disparition de la protéinurie en 1 à 2 semaines de corticothérapie
➞ Rechute = protéinurie avec syndrome néphrotique clinique et/ou biologique ou persistance d'une protéinurie pendant > 3 semaines
- Suivi quotidien de la BU (carnet de suivi) : dépistage des rechutes
- En cas de corticothérapie prolongée > 3 mois : surveillance de la croissance staturo-pondérale et des effets secondaires des corticoïdes (retard statural, surpoids, vergetures, HTA, glaucome, cataracte, ostéopénie)</td></tr>
<tr><td>Evolution</td><td colspan="2">- 90% de corticosensibilité = bon pronostic rénal à long terme :
. Poussée unique dans 20% des cas
. Rechutes multiples ou corticodépendantes dans 80% des cas
- 10% de cortico-résistance, parfois d'origine génétique : pronostic rénal réservé, avec risque d'IRC terminale et de récidive sur greffon
- Complication à long terme en cas de protéinurie prolongée : dénutrition, ralentissement de la croissance staturo-pondérale, ostéoporose, anémie hypochrome, anomalie pharmacocinétique des médicaments liés à l'albumine, hyperlipidémie</td></tr>
</table>

HÉMATURIE

- Motif de consultation fréquent : hématurie microscopique isolée chez 4% des enfants (transitoire, de diagnostic fortuit)
- Confirmation diagnostique par **cytologie urinaire** : **>5-10 GR/µL** (hématurie **macroscopique si >500 GR/µL**)
= Porte d'entrée dans de nombreuses pathologies : origine urologique, rénale ou systémique (trouble de coagulation)
- **DD** : saignement non-urinaire (génital, digestif, cutané, Sd de Müchhausen par procuration), coloration rouge urinaire (hémoglobinurie, myoglobinurie, pigments biliaires, cristaux d'urates, colorants alimentaires/médicamenteux)

Démarche diagnostique

Interrogatoire

- ATCD personnels/familiaux : hématurie, lithiase, surdité, néphropathie, tumeur, MAI, drépanocytose…
- Médicaments pris récemment (++AINS), effort physique intense récent, notion de voyage (zone à risque de bilharziose)/contexte à risque de tuberculose
- Chronologie de l'hématurie (localisatrice) : hématurie initiale (vésicoprostatique), terminale (vésicale), totale (urétérale/rénale)
- Caractéristiques de l'hématurie : urines « coca-cola », mousseuses, avec ou sans caillot…

Origine urologique

- Sang rouge avec **caillots**, possible hématurie initiale/terminale
- Signes associés : signes fonctionnels urinaires, douleurs vésicales ou type colique néphrétique, pyurie
- Notion de traumatisme lombaire récent
→ /!\ si hématurie caillotante : risque de déglobulisation/rétention aigue d'urines

Origine néphrologique

- Hématurie couleur **marron** (« bouillon de bœuf »/ « coca-cola »), **totale**, avec **cylindres hématiques**, persistant sur plusieurs mictions, sans caillot ni SFU
- Contexte infectieux cutané/ORL, prise de poids récente/œdèmes, signes extrarénaux

Examen clinique complet

- Poids, taille, température prise de **TA** ++
- **Examen complet** (dont OGE) avec recherche d'œdèmes, de masse abdominale, de signes extrarénaux…

Bilan de 1°intention

- **ECBU** (cytologie, recherche d'infection),
- **Rapport protéinurie/créatininurie** (sur une miction) : protéinurie fréquente si hématurie macroscopique (à contrôler à distance)
- **Créatininémie** avec calcul du **DFG** (formule de Schwartz)
- Retentissement : **NFS, TP/TCA**
- **Echographie rénale & des voies urinaires** : traumatisme, abcès, lithiase, tumeur
± selon l'orientation : C3, bilan de lithiase (rapport calciurie/créatininurie), recherche de bilharziose…
± autres examens d'imagerie sur avis spécialisé (uro-scanner, IRM, cystoscopie)
± PBR si hématurie microscopique avec protéinurie glomérulaire (cf plus haut) ou hématurie macroscopique récidivante sans étiologie urologique (néphropathie à IgA ?)

Causes

Urologique

- **Inflammation vésicale** : infections bactériennes++, mycobactériennes (tuberculose), virales ou parasitaires (bilharziose), toxiques (cyclophosphamide)
- **Lithiase** urinaire, syndrome de jonction pyélo-urétérale
- Traumatisme : fracture rénale, rupture d'uretère
- Tumeur (++**néphroblastome**, tumeur vésicale), saignement d'un kyste rénal
- Atteinte urétrale : angiome, polype, CE, uropathie obstructive (valves d'urètre postérieur)
- Cervico-trigonites idiopathiques chez le jeune garçon
- **Hématurie d'effort**

Néphrologique

- **Glomérulopathies** (toutes) :
. Syndrome néphritique aigu : **GNA** post-infectieuse
. Syndrome des hématuries récidivantes : **néphropathie à IgA, syndrome d'Alport**
- Néphrites tubulo-interstitielles immuno-allergiques
- Syndrome hémolytique et urémique (**SHU**) : possible diarrhée prodromique
- **Infarctus** rénaux, nécroses papillaires (**drépanocytose**)
- Anomalies vasculaires : angiome, anévrisme, fistule artérioveineuse
- **Sd casse-noisette** : veine rénale gauche comprimée entre l'aorte & l'artère mésentérique supérieure

Autres

- **Coagulopathies** : rare mode de révélation, à évoquer en l'absence de cause néphro/uro retrouvée

En contexte néonatal

→ **Suspicion de thrombose des veines rénales** devant toute hématurie
- Facteur favorisant : souffrance fœtale
- **DD : cristaux d'urate** (cristaux oranges dans la couche, BU négative, bénin)